Münster 1937 No 156 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Über die pharmakologische Wirksamkeit von Milzextrakten.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

Franz Telges
aus Sendenhorst (Westf.).

1936

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert in Quakenbrück.

Dekan: Prof. Dr. Jötten.
Referent: Privatdoz. Dr. med. et phil. W. Haarmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Meinem lieben Vater!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547221_0145

Ueber die pharmakologische Wirksamkeit von Milzextrakten.

Die Frage nach einer etwaigen innersekretorischen Bedeutung der Milz war der Ausgangspunkt für eine große Zahl von Untersuchungen[1]), die z. T. die Ausfallserscheinungen nach Milzexstirpation betrafen und zum größten Teil sich mit der Wirkung von Milzextrakten befaßten. Die dabei beobachteten Wirkungen wurden z. T. therapeutisch verwendet. Solche aus der Milz hergestellten Präparate sind das Hormonal Suelzers[2]), der die erregende Wirkung auf die Darmperistaltik benützt; ferner das Prosplen Schliephakes[3]), der im Anschluß an frühere Untersuchungen die Milz in Beziehung setzt zu den Abwehrvorgängen des Organismus und sein Präparat in dieser Richtung empfiehlt.

Extraktionswirkungen sind nur begrenzt verwendbar für die Erkennung spezifisch hormonaler Leistungen eines Organs; denn alle Organextrakte haben ganz allgemein eine Reihe von Wirkungen gemeinsam, denen pharmakologisch wirksame Zellzerfallstoffe zugrundeliegen, deren chemische Aufklärung in letzter Zeit große Fortschritte gemacht hat. Eine Gruppe von wirksamen Substanzen, gekennzeichnet durch Blutdrucksenkung, Gefäßerweiterung und Hemmung der Darmperistaltik, umfaßt die aus dem Kernzerfall entstehenden Nukleotide und Nukleoside, hauptsächlich Adenosin und Adenylsäure, die durch ein spezifisches Ferment in kurzer Zeit zersetzt werden. Ihre Wirkung ist also vergänglich und entspricht dem von Freund[4]) in frisch de-

---

[1]) s. bei Lauda: Physiol. der Milz (Urban u. Schwarzenberg, Wien-Berlin 1933) u. bei Lagner, Hormonale u. innere Sekretion (Theodor Steinkopf, Dresden-Leipzig 1934).

[2]) Suelzer: Med. Klin. 1933, S. 602.

[3]) Schliephake: Klin. Wo. 1931, S. 346.

[4]) H. Freund: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 88, S. 39.

fibriniertem Blute gefundenen „Frühgift". Als deren Träger haben Zipf und Wagenfeld[5]) die Adenylsäure chemisch nachgewiesen. Es gilt also zunächst die Frage, ob in frischen Milzextrakten sich eine Wirkung findet, die vergänglich ist, und somit der Frühgiftwirkung entspricht, die aber bestehen bleibt, wenn durch möglichst frühzeitiges Kochen das abbauende Ferment zerstört und damit der Abbau der Adenylsäure verhindert wird. Für Extrakte aus Leber und Muskulatur ist dieser Nachweis von Mertens[6]) u. Erdmann[7]) erbracht worden. Die zweite Frage ist, ob ähnlich wie bei defibriniertem Blut nach Abklingen der Frühgiftwirkung eine andersgeartete Wirksamkeit sich zeigt, die der von Freund beschriebenen Spätgiftwirkung entsprechen würde. Bei den wässerigen Leberextrakten hat sich dieser Nachweis nicht erbringen lassen, wohl aber bei den wässerigen Muskelextrakten. Es ergibt sich also die weitere Frage, ob sich in den wässerigen Extrakten aus Milz beim Stehen ein spätgiftähnlicher Stoff bildet. Es liegen zahlreiche Untersuchungen vor, in denen es gelungen ist, mit verschiedenen Extraktionsmethoden wirksame Milzextrakte zu erhalten. Die wichtigste Arbeit ist die von Stern u. Rothlin[8]). Das von ihnen dargestellte und nicht völlig gereinigte „Lienin" wirkt erregend auf alle glattmuskulären Organe und hat somit Aehnlichkeit mit der Histaminwirkung, ebenso wie mit der Spätgiftwirkung. Es ist aber nach Angaben der Autoren nicht Histamin, ebenso wie Werdehausen[9]) und Zipf u. Hülsmeyer[10]) nachgewiesen haben, daß die Spätgiftwirkung nicht auf Histamin zu beziehen ist. Demgegenüber haben Dale u. Dudley[11]) aus Milzen blutdrucksenkende Substanzen isoliert und als Acetylcholin und Histamin identifiziert. Es ergab sich daraus die weitere Frage, ob mit anderen Extraktionsmethoden ein Einblick in die pharmakologisch wirksamen Stoffe der Milz gewonnen werden kann.

Es war also die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, zunächst die Wirksamkeit in der Kälte hergestellter wässeriger Extrakte zu untersuchen und auf ihre Vergänglichkeit zu prüfen durch Vergleich mit

---

[5]) K. Zipf u. Wagenfeld: ebenda 1930, Bd. 150, S. 91 u. 1931, Bd. 157, S. 95.
[6]) Mertens: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.
[7]) Erdmann: ebenda 1935.
[8]) Stern u. Rothlin: Journ. de phys. et de path. gén. Bd. 18, S. 753, 1920.
[9]) Werdehausen: Inaugural-Dissertation, Münster 1931.
[10]) Zipf u. Hülsmeyer: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 173, S. 1, 1933.
[11]) Dale u. Dudley: Journ. of physiol., Bd. 68, S. 97, 1929.

der Wirksamkeit der gekochten Extrakte. Sodann war zu untersuchen, ob nach Abklingen der Frühwirkung sich andere Wirkstoffe nachweisen ließen. Schließlich sollte der Versuch gemacht werden, mit anderen Extraktionsmitteln nach weiteren wirksamen Abbauprodukten zu suchen.

Versuchsreihe I.

Zunächst wurden die Wirkungen von Extrakten geprüft, die durch Behandlung der möglichst schnell nach dem Tode entnommenen und klein geschnittenen Milzen mit physiologischer Kochsalzlösung gewonnen wurden. Es kamen Extrakte von 15 Kaninchen, 3 Katzen und 2 Hunden zur Untersuchung. Ein Teil des Extraktes wurde jeweils sofort nach der Herstellung gekocht. Untersucht wurde die Wirkung auf den Blutdruck von Kaninchen und Katzen, auf den überlebenden Kaninchendarm und auf das Froschgefäßpräparat von Trendelenburg. Die Ergebnisse können zusammenfassend dargestellt werden. Die abgekochten Extrakte brachten in allen Fällen den Blutdruck von Kaninchen und Katzen zum Sinken, und zwar gleichgültig, von welchem Tier die Extrakte stammten. Am Gefäßpräparat machten die abgekochten Extrakte aus Hundemilzen Verengerung, während die anderen Extrakte erweiternd wirkten. Auch in den Darmversuchen waren die Resultate nicht ganz einheitlich. In der Mehrzahl der Fälle kam es zu einer Hemmung der Darmbewegungen, aber in anderen Fällen zeigten die Kurven nach anfänglicher Hemmung eine nachträgliche Erregung oder auch reine Erregung. Die Befunde zeigen, daß die gekochten wässerigen Milzextrakte sich anders verhalten, wie Leberextrakte nach Mertens und Muskelextrakte nach Erdmann: das Wirkungsbild entspricht nicht immer der reinen Adenylsäure, sondern es sind offenbar aus der Milz blutdrucksenkende Substanzen in Lösung gegangen, die am Darm erregend und z. T. am Froschpräparat verengend wirken. Dieses würde einen Hinweis auf histaminähnliche Stoffe geben. Die kalt angesetzten wässerigen Extrakte zeigen am Blutdruck zunächst eine Senkung, die nach etwa einer Stunde sich verringert bzw. ganz verschwindet und zuweilen am Kaninchen durch eine Steigerung abgelöst wird. Am Gefäßpräparat fehlt auch bei dem kürzesten von uns untersuchten Zeitraum zwischen Extraktherstellung und Versuch bei den Kaltextrakten die erweiternde Wirkung. Innerhalb der ersten Stunde sind die Extrakte zuweilen wirkungslos, sonst und in späteren Zeiten wirken sie erregend. Auch am Darm fehlt in

allen Versuchen die für die Adenylsäure kennzeichnende reine Hemmung. Entweder entspricht die Kurvenform der von Dittler und von Freund beschriebenen Wirkung des defibrinierten Blutes, d. h. nach einer anfänglichen Hemmung folgt eine starke Erregung, oder die Anfangshemmung ist nur gering ausgeprägt und die Erregung tritt fast rein hervor. Auch diese Beobachtungen an den nicht abgekochten wässerigen Extrakten zeigen, daß sich die Milz anders verhält als Muskulatur und Leber, in denen die Anfangswirkung völlig der Adenylsäurewirkung entsprach und demgemäß beim Stehen durch die fermentative Zerstörung der Adenylsäure verloren ging. Aus der Milz gehen auch bei der Behandlung mit Kochsalzlösung bereits in frischem Zustande wirksame Stoffe in Lösung, welche die Frühgiftwirkung überdecken. Nur ein Teil der Wirkungen dürfte auf Adenylsäure zurückzuführen sein.

Versuchsreihe II.

Die weiteren Versuche hatten die Aufgabe, mit anderen Extraktionsmethoden etwaige wirksame Extrakte aus der Milz und zugleich durch fraktionierte Extraktion Aufschlüsse über die chemische Natur der wirksamen Substanzen zu gewinnen. Die Vorversuche mit Alkoholextraktion frischer Milz hatten sehr viel stärker wirksame Extrakte ergeben, als Mertens u. Erdmann sie aus Leber bzw. Muskulatur gewonnen hatten. Solche alkoholische Milzextrakte hatten entsprechend den Angaben von Rothlin u. Stern ein Wirkungsbild, welches der Spätgiftwirkung oder der Histaminwirkung in den Hauptpunkten entsprach. Bei der weiteren Extraktherstellung wurde nach der Wirksamkeit der einzelnen durch verschiedenartige Behandlung der Extrakte zu gewinnenden Fraktionen gesucht. Die Befunde waren zunächst nicht eindeutig. Wurde nach der Extraktion der Alkohol abgedampft und der Rückstand mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen, so bestand die Blutdrucksenkung an Katze und Kaninchen und eine Hemmung der Darmperistaltik fort. Wurde der Rückstand mit Aether extrahiert, so ging ein Teil der blutdrucksenkenden Wirkung in Aether über. Der ätherlösliche Teil wirkte am Darm schwach erregend. Der ätherunlösliche Anteil wirkte am Darm hemmend und am Blutdruck senkend. In diesem ersten Versuch handelt es sich um eine frische Hundemilz, bei der offenbar die Adenylsäure noch erhalten war. Ganz andere Ergebnisse zeigten die Extrakte einer vom Schlachthof bezogenen Kalbsmilz, die also erst ca. 2 Std. nach dem Tode des Tieres zur Unter-

suchung kam. Hier hatte die wässerige Lösung des Alkoholrückstandes am Blutdruck gleichfalls eine senkende Wirkung, der aber eine leichte Blutdrucksteigerung folgte. Am Darm dagegen trat eine ungewöhnlich starke Erregungswirkung auf. Wurde der Alkoholrückstand mit Aether aufgenommen, so ging die Blutdruckwirkung nur zu einem Teil in Lösung, am Darm bewirkte der ätherlösliche Anteil zunächst eine leichte Hemmung und dann eine mäßig starke Erregung. Der ätherunlösliche Anteil enthielt einen Teil der blutdrucksenkenden Wirkung und wirkte am Darm rein erregend.

Da in dieser Weise ein klares Bild nicht zu gewinnen war, wurde nach dem Vorgehen von v. Euler u. Gaddum in den nächsten Versuchen folgendermaßen vorgegangen. Die erste Extraktion wurde mit sauerem Alkohol vorgenommen (und zwar auf 1 Liter Alkohol 10 ccm n-Schwefelsäure). Die Organe wurden mit der fünffachen Menge des sauren Alkohols 24 Stunden stehen gelassen, dann filtriert und der Alkohol abdestilliert. Dadurch werden die freien Basen in ihre schwefelsauren Salze überführt, die in Aether unlöslich sind. Nach Abdampfen des Alkohols wurde der Rückstand zunächst mit Aether behandelt und der ätherunlösliche Teil mit Wasser aufgenommen, neutralisiert und zur Trockene eingedampft. Dann wurde mit Alkohol aufgenommen, der Alkohol abgedunstet und der Rückstand mit Kochsalzlösung aufgenommen und zur Untersuchung gebracht. Diese „alkoholischen Extrakte" enthalten also die aus ihren salzsauren Salzen in Freiheit gesetzten basischen Substanzen. Sie wirkten am Darm sehr stark erregend und bewirkten Blutdrucksenkung, die nach Atropinisierung nicht mehr auftrat. Es handelt sich also wohl in erster Linie um Acetylcholin. Der ätherlösliche Teil wurde nach Abdampfen des Aethers mit Aceton aufgenommen und die acetonlöslichen und acetonunlöslichen Teile getrennt untersucht. Zu diesem Zwecke wurde die Acetonlösung zur Trockene eingedampft und dann mit Kochsalzlösung aufgenommen. Diese Acetonextrakte waren am Darm entsprechend den gleichen Fraktionen aus Muskel und Leber fast unwirksam, am Blutdruck trat eine ganz geringe Senkung ein. Der acetonlösliche Anteil „Aetherextrakt" war an beiden Objekten unwirksam. Die vorliegenden Befunde beweisen das Vorkommen von Acetylcholin, sprechen aber nicht dafür, daß außerdem noch andere wirksame Substanzen bei dieser Extraktionsmethode nachweisbar sind. Der sicher erbrachte Beweis von Histamin, das Dale und Dudley aus ihren Milzverarbeitungen darstellen konnten, hängt möglicherweise damit zusammen, daß zwischen dem

Tod der Tiere und der Verarbeitung längere Zeit vergangen war als in unseren Versuchen, und daß dadurch durch autolytische oder Fäulnisprozesse Histamin gebildet sein konnte.

Zusammenfassung.

1. Bei der wässerigen Extraktion aus frischen Milzen geht Adenylsäure in Lösung, aber außerdem noch andere unbekannte Stoffe, die nach der fermentativen Zerstörung der Adenylsäure ein Wirkungsbild ergeben, das der Spätgiftwirkung des defibrinierten Blutes nach Freund entspricht.

2. Bei der Behandlung von Milz, die nicht unmittelbar nach dem Tode verarbeitet wurde, nach von Euler u. Gaddum lassen sich alkoholische Basen isolieren, die Blutdrucksenkung und Darmerregung machen und nach Atropinisierung wirkungslos sind. Es kommen also nur Cholin und seine Ester in Betracht. Für das Vorhandensein anderer wirksamer basischer Stoffe wie Histamin und Tyramin sprechen die obigen Versuche nicht.

Lebenslauf.

Am 9. September 1908 wurde ich als neuntes Kind des Bauern August Telges und seiner Ehefrau Katharina, geb. Funke, in Sendenhorst, Bracht 6, geboren. Ich besuchte die Volksschule in Sendenhorst, das Realgymnasium in Ahlen und die Oberrealschule in Münster, und bestand Ostern 1930 meine Reifeprüfung. Ich studierte in Wien, Bonn, wo ich meine ärztliche Vorprüfung ablegte, und in Münster, wo ich am 12. Dezember mein med. Staatsexamen mit dem Prädikat „gut" bestand.

Franz Telges.